



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0 167 071

A2

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 85107673.7

⑮ Int. Cl. 4: C 07 H 23/00
A 61 K 31/70

⑭ Anmeldetag: 21.06.85

⑩ Priorität: 30.06.84 DE 3424217

⑯ Anmelder: BEHRINGERWERKE Aktiengesellschaft
Postfach 1140
D-3550 Marburg 1 (DE)

⑪ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
08.01.86 Patentblatt 86/2

⑰ Erfinder: Kolar, Cenek, Dr.
Deutschhausstrasse 20
D-3550 Marburg 1 (DE)

⑫ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

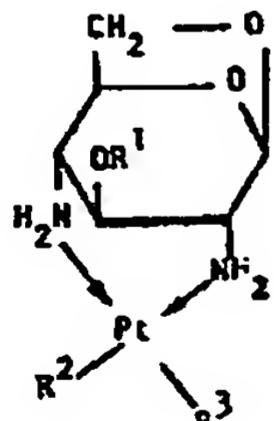
⑱ Erfinder: Kraemer, Hans-Peter, Dr.
Birkenweg 18
D-3550 Marburg (DE)

⑲ Erfinder: Dehmel, Konrad
Blumengarten 11
D-3550 Marburg-Michelbach (DE)

⑳ Vertreter: Meyer-Duthauer, Karl-Hermann, Dr. et al.
HOECHST Aktiengesellschaft Zentrale Patentabteilung
Postfach 80 03 20
D-6230 Frankfurt/Main 80 (DE)

④ Cis-Platin(II)-Komplexe mit Diaminozucker-Derivaten als Liganden, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltendes Arzneimittel.

⑤ Es werden Verbindungen der allgemeinen Formel I beschrieben,



worin

R1 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen oder eine in der Kohlenhydratchemie übliche Schutzgruppe, besonders eine Benzyl-, Tetrahydropyranyl-, Acetyl-, Halogenacetyl-, Benzoyl-, Methansulfonyl- oder para-Toluolsulfonyl-Gruppe,

R2 und R3 gleich sind und Chlorid, Bromid oder Jodid oder Hydroxy, Nitrat, Acetat, Trifluoacetat, Trifluormethansulfonat, Toluolsulfonat oder Perchlorat oder

R2 Sulfat oder Carbonat und R3 H2O oder

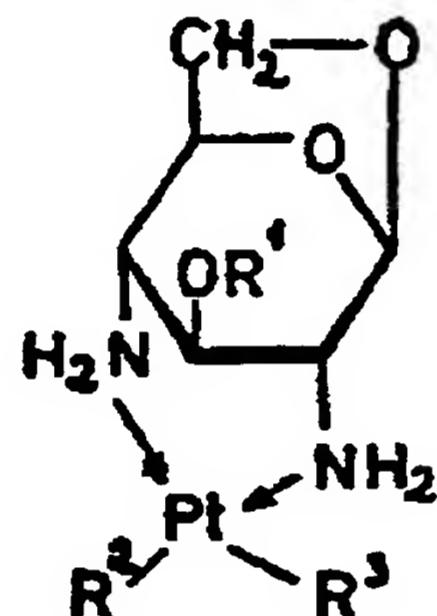
R2 und R3 zusammen das Dianion einer organischen Säure, besonders der Oxal-, Malon-, Hydroxymalon-, Bernstein-, Malein-, Aconit-, 3,6,9-Trioxaundecandi-, 1,1- oder 1,2-Cyclobutandikarbon-, 3- oder 4-Carboxyphthal- oder 3,4-Dicarboxyphthalsäure oder

R2 und R3 zusammen eine wiederkehrende anionische Einheit einer polymeren Verbindung, besonders Dextran-, Chondroitin- oder Galactansulfat, Polyglutaminsäure oder Polyitaconsäure darstellen, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ein diese Verbindungen enthaltendes Arzneimittel.

EP 0 167 071 A2

Cis-Platin(II)-Komplexe mit Diaminozucker-Derivaten als Liganden, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltendes Arzneimittel

Die Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

15 R^1 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 16 Kohlenstoffatomen oder eine in der Kohlenhydratchemie übliche Schutzgruppe, besonders eine Benzyl-, Tetrahydropyranyl-, Acetyl-, Halogenacetyl-, Benzoyl-, Methansulfonyl- oder para-Toluolsulfonyl-Gruppe,

20 R^2 und R^3 gleich sind und Chlorid, Bromid oder Jodid oder Hydroxy, Nitrat, Acetat, Trifluoracetat, Trifluormethansulfonat, Toluolsulfonat oder Perchlorat oder R^2 Sulfat oder Carbonat und R^3 H_2O oder R^2 und R^3 zusammen das Dianion einer organischen Säure, besonders der Oxal-, Malon-, Hydroxymalon-, Bernstein-, Malein-, Aconit-, 3,6,9-Trioxaundecandi-, 1,1- oder 1,2-

25 Cyclobutandicarbon-, 3- oder 4-Carboxyphthal- oder 3,4-Dicarboxyphthalsäure oder R^2 und R^3 zusammen eine wiederkehrende anionische Ein-

heit einer polymeren Verbindung, besonders Dextran-, Chondroitin- oder Galactansulfat, Polyglutaminsäure oder Polyitaconsäure darstellen, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ein diese Verbindungen enthaltendes Arzneimittel.

Es ist bekannt, daß cis-Platin-Komplexe der allgemeinen Formel $cis-L_2PtX_2$, wobei L ein neutraler Ligand, wie NH_3 oder organisches Amin und X ein anionischer Ligand, wie Chlorid oder Sulfat ist, Antitumorwirkung besitzen (Cisplatin - Current Status and New Developments; Edts.: A.W. Prestayko, S.T. Crooke, S.K. Carter, Academic Press, 1980). In DE 31 08 842 A1 sind cis-Platin(II)-Komplexe beschrieben, deren Liganden zwei gleiche Aminozucker sind. Zum Beispiel aus L.M. Hall, J.Clin.Hemat.Oncol. 7/1, 231, 1977, ist es bekannt, daß in dem cis-Platin-Komplex die Amino-Liganden die zytostatische Wirksamkeit und die anionischen Liganden die Toxizität bestimmen.

20 Cis- $(NH_3)_2PtCl_2$ ist als Arzneimittel eingeführt.

Die vorliegende Erfindung hatte sich zur Aufgabe gestellt, cis-Platin-Komplexe herzustellen, in denen ein Diaminozucker als zweizähniger Ligand fungiert und eine 25 therapeutisch vertretbare anionische Verbindung als Ligand die pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften günstig beeinflußt.

Gelöst wurde diese Aufgabe durch die Herstellung von 30 Verbindungen mit der voranstehenden Formel I und den zu dieser Formel angegebenen Definitionen.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß die 2,4-Diaminozucker-cis-Platin-Komplexe der allgemeinen Formel I 35 zytostatisch wirksam sind und eine wesentlich niedrigere Toxizität als die Stammverbindung cis- $(NH_3)_2PtCl_2$ aufweisen.

Bevorzugt werden im Rahmen der Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin

R¹ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1-10 Kohlenstoffatomen oder eine Benzyl-, Tetrahydropyran-, Acetyl- oder Methansulfonylgruppe,

5 R² und R³ gleich sind und Chlorid, Jodid, Nitrat, Hydroxy, Acetat, Trifluoracetat, Trifluorsulfonat, Toluolsulfonat oder Perchlorat oder

R² Sulfat oder Carbonat und R³ H₂O oder

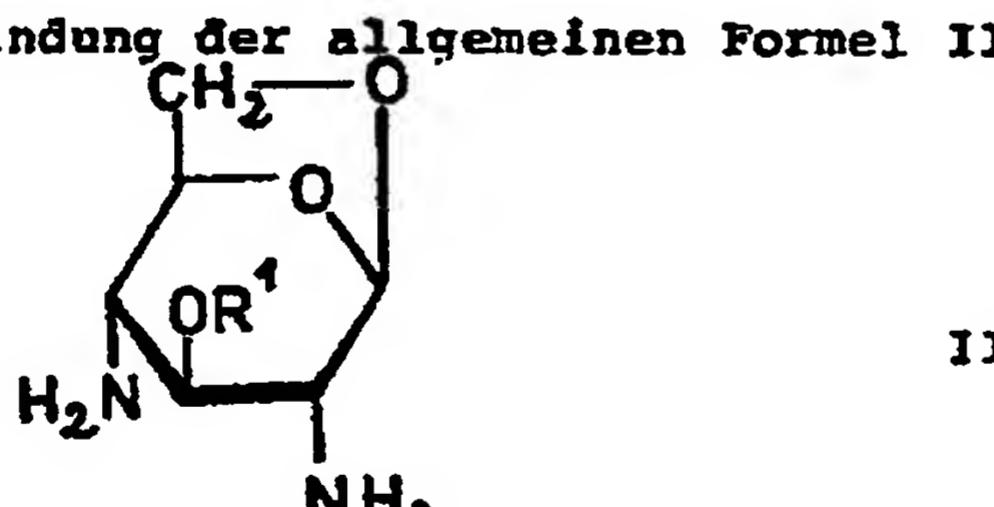
10 R² und R³ zusammen das Dianion einer organischen Säure, besonders der Oxal-, Malon-, Hydroxymalon-, Bernstein-, Malein-, Aconit-, 3,6,9-Trioxaundecandi-, 1,1- oder 1,2-Cyclobutanddicarbon-, 3- oder 4-Carboxyphthal- oder 3,4-Dicarboxyphthalsäure oder

15 R² und R³ zusammen eine wiederkehrende anionische Einheit einer polymeren Verbindung, besonders Dextransulfat, Chondroitinsulfat, Galactansulfat, Polyglutaminsäure oder Polyitaconsäure darstellen.

20 Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II

25



30

II

in der R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 16 Kohlenstoffatomen oder eine in der Kohlenhydratchemie übliche Schutzgruppe, besonders eine Benzyl-, Tetrahydropyran-, Acetyl-, Halogenacetyl-, Benzoyl-, Methansulfonyl- oder para-Toluolsulfonyl-Gruppe ist, mit

K_2PtX_4 , worin X ein Chlorid- oder Jodid-Ion darstellt, in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Wasser, DMF oder DMSO oder deren Mischungen mit THF, Dioxan, Methanol oder Ethylenglycoldimethylether bei einer Temperatur von

5 0°C bis 80°C, bevorzugt 10°C bis 40°C, in an sich bekannter Weise zu einem Reaktionsprodukt der allgemeinen Formel I umsetzt, in der R¹ die oben angegebene Bedeutung besitzt und R² und R³ Chlorid oder Jodid bedeuten,

10 b) das Produkt von Stufe a) in an sich bekannter Weise mit einer anorganischen oder organischen Silber-I-Verbindung wie Silber-oxid, -nitrat, -sulfat, -carbonat, -perchlorat, -acetat, -trifluoracetat, -trifluormethansulfonat oder -para-toluolsulfonat in Gegenwart von

15 Wasser oder einem organischen Lösungsmittel wie DMF, DMSO, THF, Dioxan oder Methanol oder deren wässrigen Mischungen zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I umsetzt, worin R² und R³ das Anion der eingesetzten Silberverbindung darstellen,

20 c) in dem Produkt von Stufe b) in an sich bekannter Weise die anionischen Liganden R² und R³, bevorzugt Nitrat oder Perchlorat, gegen eine anionische Verbindung, die sich von einem Alkali-Salz einer Carbon- oder Sulfonsäure ableitet, austauscht. Solche anionischen Verbindungen sind Dicarbonsäuren wie Oxal-, Malon-, Hydroxymalon-, Bernstein-, Maleinsäure, Phthalsäure, 1,1- oder 1,2-Cyclobutandicarbonsäure, 3,6,9-Trioxaundecandsäure, Tri- oder Oligocarbonsäuren wie Aconitsäure, 3- oder 4-Carboxyphthalsäure, 3,4-Dicarboxyphthalsäure, polymere Verbindungen wie Polyglutaminsäure, Polyitaconsäure, Dextransulfat, Chondroitinsulfat oder Galactansulfat.

35 Gegenstand der Erfindung sind auch Arzneimittel, die eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I als Wirkstoff enthalten. Neben den üblichen pharmazeutischen

Konfektionierungs- und/oder Verdünnungsmitteln können diese Arzneimittel neben den Verbindungen der Formel I zur Unterstützung der Therapie gegebenenfalls auch noch weitere Wirkstoffe enthalten, sofern diese mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I zusammen keine unerwünschten Nebenwirkungen zeigen. Die Dosierungs- und Anwendungsweise entspricht im wesentlichen der für $(\text{NH}_3)_2\text{PtCl}_2$ bekannten, wobei aber aufgrund der größeren therapeutischen Breite (wesentlich geringere Toxizität) der erfindungsgemäßen Verbindungen auch höhere Dosierungen und/oder eine häufigere Verabreichung in Frage kommen.

15 Ermittlung der zytotoxischen Aktivität

Die Bestimmung der zytostatischen Wirksamkeit der hier beschriebenen Verbindungen erfolgte an L1210 Leukämiezellen der Maus. Im einzelnen wurden folgende Testsysteme verwendet:

a) Proliferationsassay

Bei dieser Methode wird *in vitro* nach Inkubation der Zellen mit unterschiedlichen Konzentrationen der Testsubstanz ermittelt, inwieweit die Zellen radioaktiv markierte DNA-Vorläufer (z.B. C^{14} markiertes Thymidin) einbauen können. Unbehandelte L1210 Zellen werden den gleichen Testbedingungen unterworfen und dienen als Kontrolle. Im folgenden sei die Methode kurz beschrieben:

L1210 Zellen in exponentieller Wachstumsphase (5×10^3 /ml in RPMI 1640) werden in einer Mikrotitrationsplatte 72 Stunden mit unterschiedlichen Konzentrationen der Testsubstanz inkubiert (37°C , 5 % CO_2 , 95 % relative

Luftfeuchte). Kontrollen bestehen aus Zellen, die lediglich mit frischem Medium inkubiert werden. Alle Bestimmungen werden als 4-fach Bestimmungen durchgeführt. Nach 65 Stunden werden 50 µl C14 Thymidin (1,5 µc/ml) zugegeben, um die DNA der Zelle radioaktiv zu markieren. Nach 7 Stunden Inkubation werden die Zellen abgesaugt, die DNA mit 5 %iger Trichloressigsäure gefällt und nacheinander mit Wasser oder Methanol gewaschen.

5 10 Nach Trocknung bei 50°C wird die in die DNA eingebaute Radioaktivität nach Zugabe von 5 ml Szintillationsflüssigkeit ermittelt. Die Ergebnisse werden angegeben als Verhältnis des Szintillationsindex nach Inkubation mit der Testsubstanz in Prozent der unbehandelten Kontrolle. Aus den so erhaltenen Meßwerten wird die Dosiswirkungskurve ermittelt und grafisch die IC₅₀, d.h. die Konzentration, die unter Testbedingungen den Einbau von radioaktivem Thymidin um 50% gegenüber der Kontrolle erniedrigt, ermittelt. Die IC₅₀ Werte der hier beschriebenen Verbindungen im Vergleich zu Cisplatin (DDP) wurden in der Tabelle 1 zusammengefaßt.

15 20

b) Koloniebildung von L1210 Leukämiezellen in soft agar

25 30 Diese Methode dient zum Nachweis eines Einflusses der Testsubstanzen auf das Wachstumsverhalten der Zellen über mehrere Generationen (bei einer Zellzykluszeit von 10-12 Stunden werden in der Testzeit von 7 Tagen etwa 14 aufeinanderfolgende Generationen beobachtet). zytostatisch wirksame Substanzen bewirken in diesem Test eine Reduktion der zu beobachtenden Koloniezahl gegenüber einer unbehandelten Kontrolle. Im einzelnen wird der Test wie folgt durchgeführt:

500 Leukämiezellen pro Platte werden mit unterschiedlichen Konzentrationen von Testsubstanz 1 Stunde bei 37°C inkubiert. Anschließend werden die Zellen zweimal mit McCoy5A-Medium gewaschen und schließlich in Petrischalen nach Zusatz von 0.3 % Agar ausgegossen. Kontrollen werden lediglich mit frischen Medium inkubiert. Anstelle der ein-stündigen Inkubation wird in manchen Fällen unterschiedliche Konzentrationen und Testsubstanz der oberen Agarschicht zugemischt, um so eine kontinuierliche Exposition der Zellen über die gesamte Inkubationszeit zu erreichen. Nach Erstarren des Agars werden die Platten im Brutschrank 7 Tage bei 37°C inkubiert (5 % CO₂, 95 % relative Luftfeuchtigkeit). Anschließend wird die Anzahl der entstandenen Kolonien mit einem Durchmesser von mehr als 60 µ gezählt. Die Ergebnisse werden angegeben als Koloniezahl in behandelten Agarplatten in Prozent der unbehandelten Kontrolle. Aus der so erhaltenen Dosiswirkungskurve wird die IC₅₀ als Maß für die Wirksamkeit der Substanz ermittelt. Die Ergebnisse für die hier beschriebenen Verbindungen im Vergleich zu Cisplatin sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt.

c) Ermittlung der akuten Toxizität

25 Zur Ermittlung der akuten Toxizität werden NMRI-Mäusen am Tag 0 unterschiedliche Dosen der Testsubstanz, gelöst in 0.5 ml physiologischer Kochsalzlösung, intravenös injiziert. Kontrollgruppen erhalten lediglich 0,5 ml physiologischer Kochsalzlösung. Pro Konzentration der Testsubstanz werden 5 Mäuse verwendet. Am Tag 14 wird die Zahl der überlebenden Mäuse ermittelt und daraus nach der Litchfield Wilcoxon Methode die LD₅, LD₅₀ und LD₉₅ ermittelt. Die Toxizität der hier beschriebenen Verbindungen im Vergleich zu Cisplatin ist in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1

Ermittlung der zytotoxischen Aktivität

5

	<u>Verbindung</u>	<u>Testsystem</u>		
		a	b	c
10	15	0,22	0,33	79,8
	16	2,0	0,7	-
	17	3,2	1,2	-
	18	1,2	3,0	-
	19	2,5	2,8	-
	20	2,8	2,7	-
15	21	0,4	0,72	-
	23	0,8	0,25	-
	24	0,29	0,1	-
	26	1,8	0,45	-
	28	0,36	0,55	17
20	29	0,32	0,2	22
	30	0,38	0,57	187
	34	0,83	0,62	-
	35	0,24	0,15	416
	37	0,7	0,27	>200
25	38	0,32	0,14	>200
	39	0,34	0,13	>200
	40	0,47	0,29	36,5

30

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher,
ohne sie darauf zu beschränken.

Beispiel 1 (Herstellung von 2,4-Diazido-Verbindungen)

**1,6-Anhydro-2,4-di-azido-2,4-di-desoxy- β -D-glucopyranose
(Verbindung 1)**

5

Die Verbindung 1 wurde nach der Vorschrift von H. Koebernick, Dissertation, Hamburg 1975, hergestellt.

1,6-Anhydro-2,4-di-azido-2,4-di-desoxy-3-O-methyl- β -D-glucopyranose (Verbindung 2)

5 g (23,5 mMol) Verbindung 1 wurden in 50 ml trockenem Dioxan gelöst. Unter Feuchtigkeitsausschluß wurden 3,96 g Kalium tert.-butylat und 4,0 g Methyljodid gelöst in 30 ml Dioxan zugegeben. Nach 20 Minuten Rühren bei Raumtemperatur war die Reaktion beendet (Dünnschichtchromatographie-Kontrolle in Chloroform/Methanol 10:1). Die Reaktionsmischung wurde i.Vak. eingeengt. Der in Chloroform aufgenommene Rückstand wurde zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt. Das Rohprodukt wurde noch säulenchromatographisch (über 250 g Kieselgel, Elutionsmittel Chloroform/Aceton 4:1) gereinigt.

25 Ausbeute: 5 g (Sirup)

IR (cm^{-1}): 3000-2860, 2100, 1120

berechnet (%): C 37,17 H 4,45 N 37,15

gefunden (%): C 37,20 H 4,46 N 37,03

30

Analog der Verbindung 2 wurde die folgende Verbindung synthetisiert:

1,6-Anhydro-2,3-di-azido-3-O-decyl-2,4-di-desoxy- β -D-glucopyranose (Verbindung 3)

IR (cm⁻¹): 3000-2860, 2100, 1120

berechnet (%): C 54,52 H 8,00 N 23,84

gefunden (%): C 54,61 H 8,03 N 23,56

5

1,6-Anhydro-2,4-di-azido-3-O-benzyl-2,4-di-desoxy-*S*-D-glucopyranose (Verbindung 4)

10 5 g (23,5 mMol) Verbindung 1 wurden in 100 ml trockenem DMF gelöst. Nach der Zugabe von 7,2 g BaO und 9,3 g Ba(OH)₂ x 7 H₂O wurden der gerührten Suspension 4 g Benzylbromid gelöst in 30 ml DMF zugetropft. Nach 90 min Röhren unter Feuchtigkeitsausschluß war die Reaktion beendet. Die Suspension wurde abfiltriert und das Filtrat 15 wurde i.Vak. eingeengt. Das einheitliche Rohprodukt wurde noch säulenchromatographisch gereinigt (Elutionsmittel: Chloroform/Essigester 3:1).

Ausbeute: 5,5 g (77,5 %)

20 IR (cm⁻¹): 3100-2850, 2100, 1500, 1460

berechnet (%): C 51,65 H 4,67 N 27,80

gefunden (%): C 51,71 H 4,64 N 27,73

25

1,6-Anhydro-2,4-di-azido-2,4-di-desoxy-3-O-tetrahydro-pyanyl-*S*-D-glucopyranose (Verbindung 5)

30 5 g (23,5 mMol) Verbindung 1 wurden in 50 ml trockenem Dioxan gelöst und mit 2,7 g 4,5-Dihydropyran und 50 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Lösung wurde 6 Stunden bei Raumtemperatur und anschließend noch 1 Stunde bei 50°C gerührt (Dünnschichtchromatogramm: Chloroform/Essigester 6:1). Der Reaktionsmischung wurde Chloroform und 35 Wasser zugegeben. Die organische Phase wurde noch zweimal mit Wasser gewaschen und anschließend mit Natrium-

sulfat getrocknet. Nach Einengen der organischen Phase i.Vak. wurde der resultierende Sirup säulenchromatographisch gereinigt (Elutionsmittel: Chloroform/Essigester 9:1).

5

Ausbeute: 5,7 g (82 %)
IR (cm⁻¹): 3000-2900, 2100

berechnet (%): C 44,59 H 5,44 N 28,36

10 gefunden (%): C 44,32 H 5,41 N 28,18

1,6-Anhydro-2,4-di-azido-2,4-di-desoxy-3-O-methansulfonyl- β -D-glucopyranose (Verbindung 6)

15 5 g (23,5 mMol) Verbindung 1 wurden in 50 ml trockenem Pyridin gelöst. Unter Kühlen wurden der gerührten Lösung 2,9 g Methansulfonsäurechlorid zugetropft. Danach wurde die Reaktionsmischung noch 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (Dünnschichtchromatogramm: Chloroform/Methanol 10:1). Nach Einengen des Reaktionsgemisches i.Vak. wurde der resultierende Sirup in Chloroform gelöst und zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt. Das Produkt wurde noch säulenchromatographisch gereinigt (Elutionsmittel: Chloroform/Aceton 4:1).

Ausbeute: 5,8 g (86 %)

IR (cm⁻¹): 3040-2900, 2100, 1370, 1250, 1180, 1135

30 berechnet (%): C 28,96 H 3,47 N 28,95 S 11,04
gefunden (%): C 28,74 H 3,48 N 28,91 S 10,91

3-0-Acetyl-1,6-anhydro-2,4-di-azido-2,4-di-desoxy- β -D-glucopyranose (Verbindung 7)

35

5 g (23,5 mMol) Verbindung 1 wurden mit Acetanhydrid in

Gegenwart von Pyridin umgesetzt. Der Reaktionsansatz wurde nach den in der Kohlenhydratchemie üblichen Methoden aufgearbeitet.

5 Ausbeute: 5,45 g (91 %)
IR (cm⁻¹): 3000-2900, 2100, 1740

berechnet (%): C 37,80 H 3,96 N 33,06
gefunden (%): C 37,83 H 3,97 N 33,02

10

Beispiel 2 (Herstellung von 2,4-Diamino-Verbindungen)

2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-8-D-glucopyranose

15 (Verbindung 8)

1,0 g (6,2 mMol) Verbindung 1 wurden in 20 ml eines Lösungsmittelgemisches bestehend aus Essigester/Methanol 2:1 in Gegenwart von 1 g Palladium-Kohle (10 %) hydriert.

20 Das Produkt wurde dünnenschichtchromatographisch verfolgt (Laufmittel: Chloroform/Methanol 10:1, Entwicklungsreaktions: Ninhydrin). Nach 1 Stunde wurde der Reaktionsansatz sorgfältig abfiltriert und das Filtrat wurde i.Vak. zum Sirup eingeengt. Das resultierende Produkt wurde zuerst 25 IR-spektroskopisch charakterisiert (Abwesenheit der Avidobande bei 2100 cm⁻¹) und dann zur Herstellung der folgenden cis-Platin-Derivate unmittelbar verwendet.
IR (cm⁻¹): 3400-3250, 3000, 2900, 1600

30 Die Verbindungen 2 bis 7 wurden nach der Vorschrift zur Herstellung der Verbindung 8 zu den entsprechenden Diamino-Derivaten (Verbindungen 9 bis 14) umgesetzt. Diese Diamino-Derivate, die dünnenschichtchromatographisch und IR-spektroskopisch charakterisiert wurden, wurden unmittelbar zur Herstellung der folgenden cis-Platin-Komplexe eingesetzt:

2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-3-O-methyl- β -D-glucopyranose (Verbindung 9)

2,4-Di-amino-1,6-anhydro-3-O-decyl-2,4-di-desoxy- β -D-glucopyranose (Verbindung 10)

5 2,4-Di-amino-1,6-anhydro-3-O-benzyl-2,4-di-desoxy- β -D-glucopyranose (Verbindung 11)

2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-3-O-tetrahydro-pyranyl- β -D-glucopyranose (Verbindung 12)

2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-3-O-methansul-

10 fonyl- β -D-glucopyranose (Verbindung 13)

3-O-Acetyl-2,4-di-amino 1,6-anhydro-2,4-di-desoxy- β -D-glucopyranose (Verbindung 14)

15 Beispiel 3 (Herstellung von Platinkomplexen)

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy- β -D-glucopyranose)-platin(II)-di-chlorid (Verbindung 15)

20 5 g (29 mMol) Verbindung 8 wurden in 30 ml destilliertem, entgastem Wasser gelöst. Unter Rühren wurde die Lösung innerhalb 2 Stunden zu 13,6 g Kaliumtetrachloroplatinat, gelöst in 30 ml Wasser zugetropft. Der Reaktionsansatz wurde noch 20 Stunden unter Lichtausschluß bei Raumtem-

25 peratur gerührt, wobei im Verlauf der Reaktion die Verbindung 15 als Niederschlag ausfiel. Das Dünnschicht-chromatogramm der Reaktionslösung (Laufmittel: Chloroform/Methanol/Wasser 4:4:1, Sprühreagenzien: Ninhydrin und Zinndichlorid) zeigte, daß die Ninhydrin-aktive Aus-

30 gangsverbindung vollständig umgesetzt war. Der Niederschlag wurde bei 0°C abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in DMF und Wasser umkristallisiert. Das Filtrat wurde i.Vak. auf ca. 5 ml Volumen eingeengt und auf 0°C abgekühlt. Die ausgefallene Verbindung 15 wurde in glei-

35 cher Weise wie die Hauptfraktion aufgearbeitet. Das Produkt wurde noch 3 Tage im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 11,8 g (93 %)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): delta 1-H 5,45s, 2-H 2,16d, 3-H 3,27s, 4-H 2,06d, 5-H 4,63d, 6-H_A 4,14d, 6-H_B 3,43dd, NH 4,72d, 4,87d, 5,51dd, 5,58dd ppm

5

berechnet (%): C 16,91 H 2,83 N 6,57 Pt 45,77 Cl 16,6
gefunden (%): C 16,83 H 2,81 N 6,42 Pt 45,56 Cl 16,7

Analog wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

10

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-3-O-methyl-
β-D-glucopyranose)-platin(II)-di-chlorid (Verbindung 16)

IR (KBr, cm⁻¹): 3500, 3245-3100, 2950, 1570, 1450

15

berechnet (%): C 19,09 H 3,20 N 6,36 Pt 44,32 Cl 16,1
gefunden (%): C 19,12 H 3,21 N 6,32 Pt 44,18 Cl 16,0

20

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-3-O-decyl-2,4-di-desoxy-
β-D-glucopyranose)-platin(II)-di-chlorid (Verbindung 17)

IR (KBr, cm⁻¹): 3500, 3245-3100, 2950-2850

25

berechnet (%): C 11,82 H 1,98 N 4,59 Pt 32,03 J 41,6
gefunden (%): C 11,73 H 1,96 N 4,39 Pt 32,97 J 41,3

30

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-3-O-benzyl-2,4-di-desoxy-
β-D-glucopyranose)-platin(II)di-chlorid (Verbindung 18)

35

IR (KBr, cm⁻¹): 3500, 3250, 3200, 3100, 2960, 2900, 1590, 1500

berechnet (%): C 30,24 H 3,51 N 5,42 Pt 37,78 Cl 13,73
gefunden (%): C 30,12 H 3,51 N 5,37 Pt 36,9 Cl 13,51

40

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-3-O-tetra-
hydropyranyl-β-D-glucopyranose)-platin(II)-di-chlorid
(Verbindung 19)

IR (KBr, cm⁻¹): 3500, 3250, 3200, 3100, 2950, 1590

berechnet (%): C 25,94 H 3,76 N 5,50 Pt 38,31 Cl 13,9
gefunden (%): C 26,01 H 3,78 N 5,43 Pt 38,02 Cl 14,1

5

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-3-O-methan-sulfonyl- β -D-glucopyranose)-platin(II)-di-chlorid
(Verbindung 20)

10 IR (KBr, cm⁻¹): 3500, 3250, 3200, 2950, 1590

ber. (%): C 16,67 H 2,79 N 5,55 Pt 38,68 Cl 14,06 S 6,35
gef. (%): C 16,52 H 2,80 N 5,45 Pt 38,52 Cl 14,00 S 6,20

15 2N,4N-(3-O-Acetyl-2,4-di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy- β -D-glucopyranose)-platin(II)-di-chlorid (Verbindung 21)

IR (KBr, cm⁻¹): 3500, 3250-3200, 2950, 1700, 1610

20 berechnet (%): C 20,52 H 3,01 N 5,98 Pt 41,66 Cl 15,14
gefunden (%): C 20,53 H 3,02 N 5,83 Pt 40,94 Cl 15,02

25 2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy- β -D-glucopyranose)-platin(II)-dijodid (Verbindung 22)

25

1,0 g (2,44 mMol) Kaliumtetrachloroplatinat und 4,0 g (24,4 mMol) Kaliumjodid wurden in 15 ml Wasser suspendiert. Nach 30 min wurden in die entstandene Lösung unter Rühren 0,42 g (2,44 mMol) Verbindung 8, gelöst in 5 ml Wasser, innerhalb von 1 Stunde zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur unter Lichtausschluß gerührt, wobei die Verbindung 22 als Niederschlag ausfiel. Der Niederschlag wurde bei 0°C abfiltriert, mit Wasser und Ethanol gewaschen und aus 35 Wasser und DMF umkristallisiert.

Das Produkt wurde noch 3 Tage im Hochvakuum getrocknet.

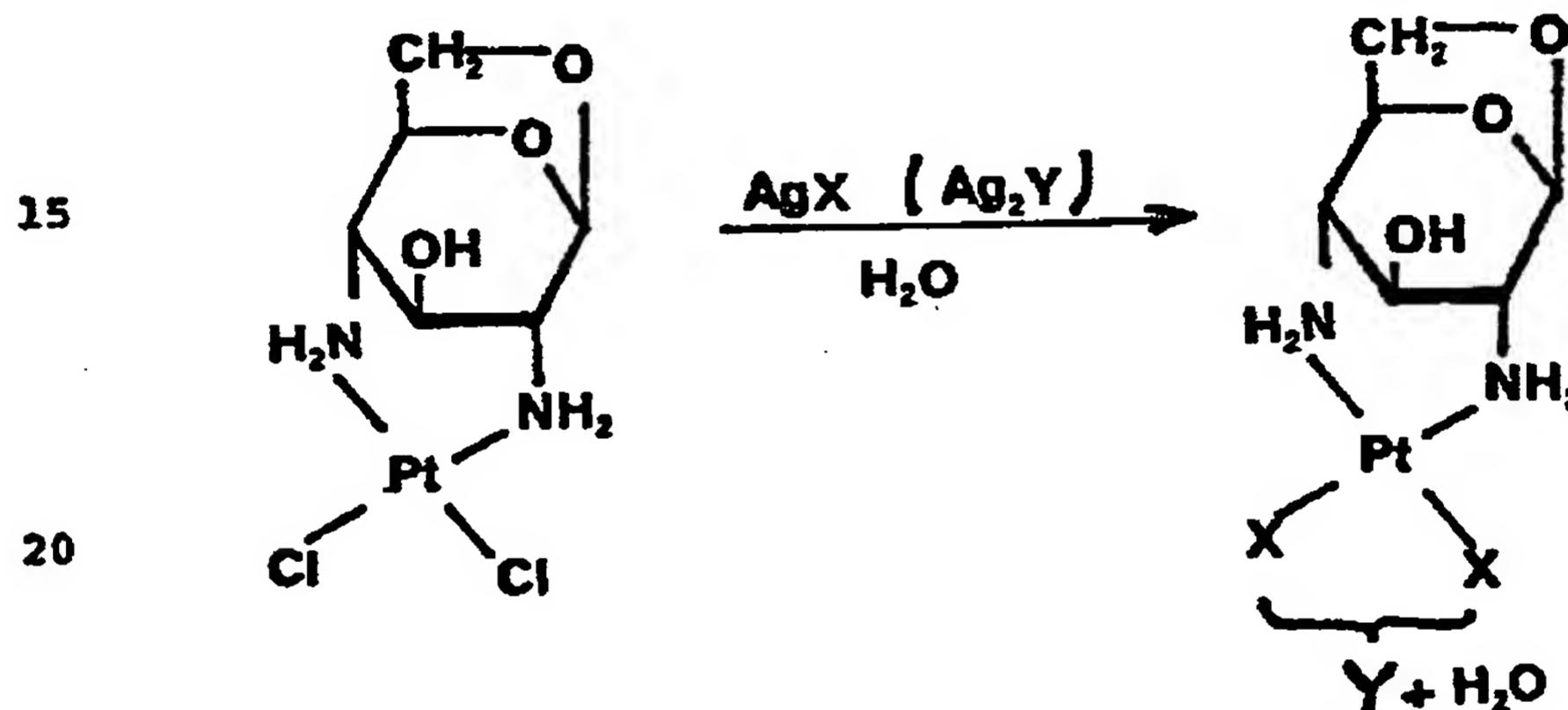
Ausbeute: 1,28 g (86%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1-H 5,45s, 2-H 2,18d, 3-H 3,28s, 4-H 2,03d, 5-H 4,63d, 6-H_A 4,14d, 6-H_B 3,43dd, NH 4,78d, 4,82d, 5,63dd, 5,59dd ppm

5

berechnet (%): C 11,82 H 1,98 N 4,59 Pt 32,03 J 41,6
gefunden (%): C 11,73 H 1,96 N 4,39 Pt 31,97 J 41,3

10 Beispiel 4 Umsetzung von Verbindung 15 mit Silber(I)salzen von anorganischen und organischen Säuren



Hierbei bedeuten X ein einwertiges Anion wie Nitrat, Ace-

25 tat, Trifluoracetat, Trifluorsulfonat, Toluolsulfonat, Perchlorat etc. und Y ein zweiwertiges Anion wie Sulfat oder Carbonat, wobei die Platinverbindung auch als Aquo-Komplex vorliegen kann.

30 Die IR-spektren dieser Verbindungen stimmen weitgehend überein mit den Banden der Diamino-Ligande und unterscheiden sich nur in den Banden, die für das betreffende Anion charakteristisch sind.

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy- β -D-gluco-pyranose)-platin(II)-dinitrat (Verbindung 23)

10 g (23,47 mMol) Verbindung 15 wurden in 500 ml destilliertem Wasser gelöst. Nach Zugabe von 7,97 g Silbernitrat wurde der Reaktionsansatz 40 Stunden bei RT unter Lichtausschluß gerührt. Dann wurde das ausgefallene Silberchlorid abfiltriert und das Filtrat wurde i.Vak. unter Lichtausschluß auf 40 ml Volumen eingeengt. Die hierbei ausgefallene Verbindung 23 wurde abfiltriert und 2 Tage im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 10,68 g (95%)

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 3200, 3150, 1600, 1500, 1390, 1275

15 berechnet (%): C 15,03 H 2,52 N 11,68 Pt 40,70
gefunden (%): C 15,21 H 2,54 N 11,72 Pt 39,92

Analog der Vorschrift zur Herstellung der Verbindung 23
20 wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy- β -D-gluco-pyranose)-platin(II)-diacetat (Verbindung 24)

25 berechnet (%): C 25,37 H 3,83 N 5,91 Pt 41,21
gefunden (%): C 25,42 H 3,87 N 5,63 Pt 40,02

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy- β -D-gluco-pyranose)-platin(II)-bis(trifluoracet (Verbindung 25)

30 berechnet (%): C 20,66 H 2,08 N 48,19 Pt 33,56 F 19,61
gefunden (%): C 20,73 H 2,09 N 47,83 Pt 32,82 F 19,21

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy- β -D-gluco-pyranose)-platin(II)-bis(trifluormethansulfonat)
(Verbindung 26)

ber. (%): C 14,70 H 1,85 N 4,28 Pt 29,85 S 9,81 F 17,4
 gef. (%): C 14,72 H 1,91 N 4,26 Pt 29,47 S 9,73 F 17,2

5 2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-glucopyranose)-platin(II)-bis(p-toluolsulfonat) (Verbindung 27)

berechnet (%): C 34,41 H 3,75 N 4,01 Pt 27,96 S 9,19
 gefunden (%): C 34,52 H 3,69 N 3,91 Pt 27,55 S 9,03

10 2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-glucopyranose)-platin(II)-diperchlorat (Verbindung 28)

berechnet (%): C 13,00 H 2,18 N 5,05 Pt 35,20 Cl 12,8
 gefunden (%): C 12,85 H 2,14 N 5,01 Pt 35,07 Cl 12,7

15 2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-glucopyranose)-platin(II)-hydroxid (Verbindung 29)

20 5 g (10,43 mMol) Verbindung 23 wurden in 250 ml Wasser gelöst. Unter Rühren wurden 25 g Ionenaustausch-Harz (Dovex, Type 1 x 8; Aktivierung mit 10N NaOH) zugegeben. Nach 30 min zeigte das Dünnschichtchromatogramm (n-Butanol/Eisessig/Wasser 5:3:2, Cellulose-Folie), daß der Austausch des Nitrates durch Hydroxyl vollständig abgelaufen war. Nach Abfiltrieren des Harzes wurde das Filtrat zur Trocknung unter Lichtausschluß i.Vak. eingeengt.

Ausbeute: 3,7 g (91%) $\Delta\text{D}_{258}^{20} = -23^\circ$ (c = 1 H₂O)
 IR (KBr, cm⁻¹): 3500-2900, 1600, 1200

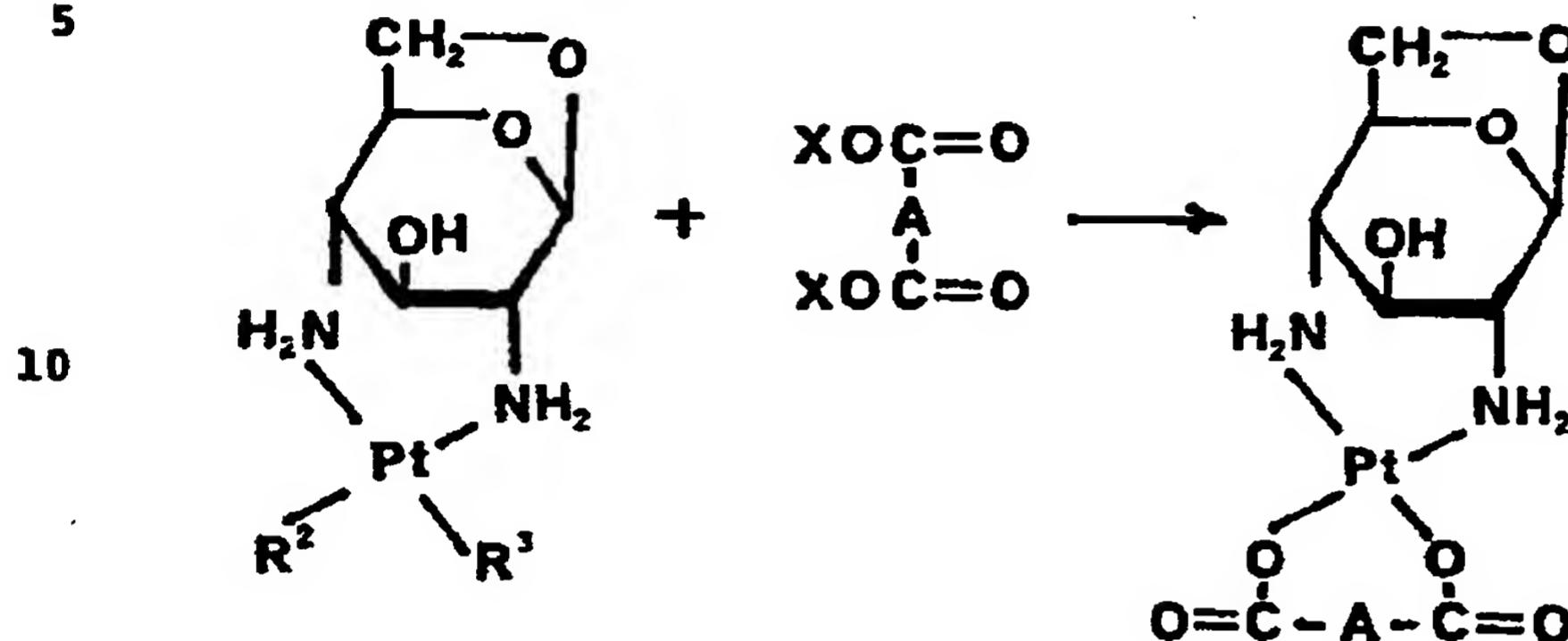
30 berechnet (%): C 18,51 H 3,62 N 7,19 Pt 50,11
 gefunden (%): C 18,23 H 3,65 N 7,01 Pt 49,63

Beispiel 5

35 Die Herstellung von weiteren cis-Platin-Komplexen ex-

folgte nach folgender Gleichung ausgehend von Verbindungen 23 und 29,

5



15

wobei R^2 und R^3 entweder NO_3^- oder OH^- , $X = H$ oder Alkalischsalz wie Natrium, Kalium und $OOC-A-COO^-$ Anion einer Di-, Oligo- oder Polycarbonsäure bedeuten.

20 a) Herstellung von *cis*-Platin-Komplexen ausgehend von Verbindung 23

25 $2N,4N-(2,4\text{-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-5-D-glucopyranose})\text{-platin(II)-malonat}$ (Verbindung 30)

30 3,4 g (7,1 mMol) Verbindung 23 wurden in 50 ml H_2O gelöst. Zu dieser Lösung wurden 1,05 g (7,1 mMol) Natriummalonat, gelöst in 10 ml Wasser, langsam zuge-tropft. Nach 16 Stunden Röhren unter Lichtausschluß zeigte das Dünnschichtchromatogramm (*n*-Butanol/Eis-essig/Wasser 5:3:2), daß die Umsetzung abgeschlossen war. Die Reaktionslösung wurde auf ca. 5 ml eingeengt, wobei die Verbindung 30 ausgefallen ist. Der Niederschlag wurde noch mit Eiswasser gewaschen und anschließend 3 Tage im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 2 g (62%) $\text{[\Delta]}_{589}^{20} = -21^\circ$ (c = 1 H₂O)

13C-NMR (90 MHz, D₂):

5 berechnet (%): C 23,63 H 3,08 N 6,12 Pt 42,66
gefunden (%): C 23,72 H 3,11 N 6,10 Pt 41,97

b) Herstellung von *cis*-Platin-Komplexen ausgehend von Verbindung 29

10 2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy- α -D-glucopyranose)-platin(II)-malonat (Verbindung 30)

15 5 g (12,8 mMol) Verbindung 29 wurden in 50 ml destilliertem Wasser gelöst. Zu dieser Lösung wurden 1,33 g (12,8 mMol) Malonsäure, gelöst in 5 ml Wasser, unter Röhren und Lichtausschluß zugetropft. Nach 6 Stunden wurde die Reaktionslösung i.Vak. eingedampft und anschließend im Hochvakuum getrocknet.

20 Ausbeute: 5,8 g (98%) $\text{[\Delta]}_{589}^{20} = -21^\circ$ (c = 1 H₂O)

25 berechnet (%): C 23,63 H 3,08 N 6,12 Pt 42,66
gefunden (%): C 23,52 H 3,12 N 6,03 Pt 41,92

30 Nach der Methode a) bzw. b) wurden folgende *cis*-Platin-Komplexe hergestellt. Diese Verbindungen wurden meist IR-spektroskopisch bzw. NMR-spektroskopisch charakterisiert.

35 2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy- α -D-glucopyranose)-platin(II)-oxalat (Verbindung 31)

berechnet (%): C 21,67 H 2,72 N 6,32 Pt 44,01
gefunden (%): C 21,91 H 2,78 N 6,21 Pt 43,73

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-gluco-pyranose)-platin(II)-hydroxymalonat (Verbindung 32)

berechnet (%): C 22,84 H 2,98 N 5,91 Pt 41,21

5 gefunden (%): C 22,62 H 2,97 N 5,82 Pt 40,73

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-gluco-pyranose)-platin(II)-cyclobutan-1,2-dicarboxylat
(Verbindung 33)

10

berechnet (%): C 28,97 H 3,64 N 5,63 Pt 39,22

gefunden (%): C 28,91 H 3,71 N 5,42 Pt 38,71

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-gluco-pyranose)-platin(II)-cyclobutan-1,1-dicarboxylat
(Verbindung 34)

berechnet (%): C 28,97 H 3,64 N 5,63 Pt 39,22

gefunden (%): C 28,73 H 3,61 N 5,43 Pt 39,02

20

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-gluco-pyranose)-platin(II)-2,5,8-trioxanonan-1,9-dicarboxylat
(Verbindung 35)

25

berechnet (%): C 29,22 H 4,20 N 4,86 Pt 33,90

gefunden (%): C 29,31 H 4,20 N 4,73 Pt 33,32

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-gluco-pyranose)-platin(II)-3-carboxyphthalat (Verbindung 36)

30

berechnet (%): C 31,98 H 2,86 N 4,97 Pt 31,95

gefunden (%): C 31,83 H 2,81 N 4,83 Pt 31,27

2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-gluco-

35 pyranose)-platin(II)-4-carboxyphthalat (Verbindung 37)

berechnet (%): C 31,98 H 2,86 N 4,97 Pt 31,95

gefunden (%): C 31,73 H 2,85 N 4,79 Pt 30,96

5 **2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-gluco-pyranose)-platin(II)-maleinat (Verbindung 38)**

berechnet (%): C 25,59 H 3,00 N 5,96 Pt 41,56

gefunden (%): C 25,67 H 3,02 N 5,82 Pt 40,73

10 **2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-gluco-pyranose)-platin(II)-aconit (Verbindung 39)**

berechnet (%): C 27,38 H 2,87 N 5,32 Pt 37,06

gefunden (%): C 27,32 H 2,84 N 5,10 Pt 36,38

15 **2N,4N-(2,4-Di-amino-1,6-anhydro-2,4-di-desoxy-β-D-gluco-pyranose)-platin(II)-Komplex mit Polyglutaminsäure (Verbindung 36)**

20 80,4 mg Poly-D-glutaminsäure (MG 4000) wurden in 2 ml Wasser gelöst und mit 0,5 N NaOH auf pH 6,5 eingestellt. Diese Lösung wurde zu 150 mg (0,313 mMol) Verbindung 23, gelöst in 15 ml Wasser, zugegeben. Nach 18 Stunden Rühren wurde die entstandene Suspension of 0°C abgekühlt

25 und abfiltriert. Der abfiltrierte Niederschlag wurde noch mit Eiswasser gewaschen und in Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 150 mg

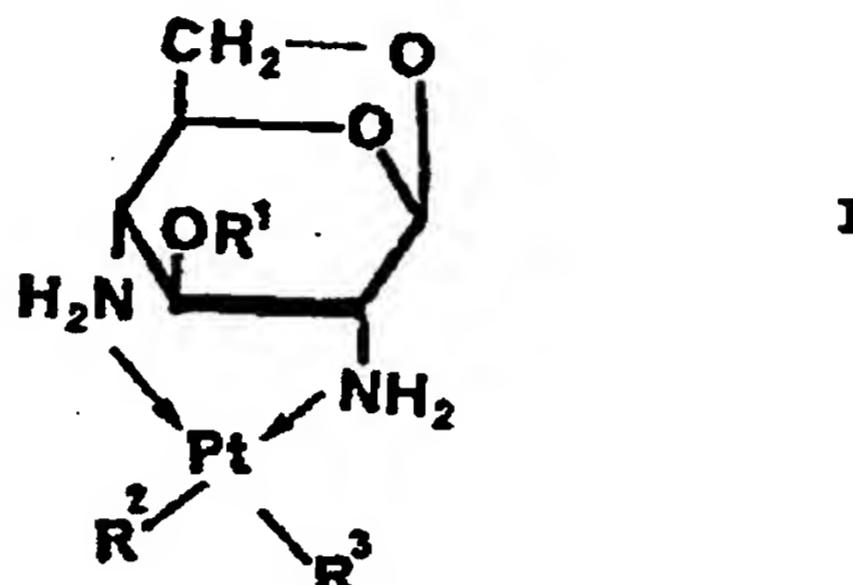
berechnet (%): Pt 27,3

30 gefunden (%): Pt 26,8

Patentansprüche:

1. Verbindung der allgemeinen Formel I

5



10

worin

15

R¹ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 16 Kohlenstoffatomen oder eine in der Kohlenhydratchemie übliche Schutzgruppe, besonders eine Benzyl-, Tetra-

hydropyranyl-, Acetyl-, Halogenacetyl-, Benzoyl-,

Methansulfonyl- oder para-Toluolsulfonyl-Gruppe,

20

R² und R³ gleich sind und Chlorid, Bromid oder Jodid

oder Hydroxy, Nitrat, Acetat, Trifluoracetat, Trifluormethansulfonat, Toluolsulfonat oder Perchlorat oder

25

R² Sulfat oder Carbonat und R³ H₂O oder

R² und R³ zusammen das Dianion einer organischen Säure, besonders der Oxal-, Malon-, Hydroxymalon-, Bernstein-, Malein-, Aconit-, 3,6,9-Trioxaundecandi-, 1,1- oder 1,2-Cyclobutandicarbon-, 3- oder 4-Carboxy-

30

phthal- oder 3,4-Dicarboxyphthalsäure oder

R² und R³ zusammen eine wiederkehrende anionische Einheit einer polymeren Verbindung, besonders Dextran-, Chondroitin- oder Galactansulfat, Polyglutaminsäure oder Polyitaconsäure darstellen.

2. Verbindung der allgemeinen Formel I, worin

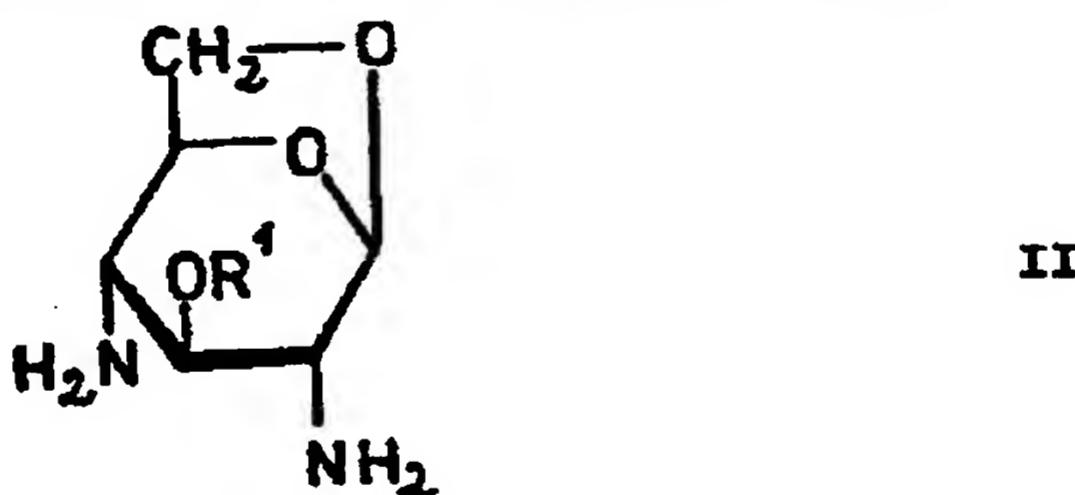
R¹ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1-10 Kohlenstoffatomen oder eine Benzyl-, Tetrahydropyra-

nyl-, Acetyl- oder Methansulfonylgruppe,
 R² und R³ gleich sind und Chlorid, Jodid, Nitrat,
 Hydroxy, Acetat, Trifluoracetat, Trifluormethansulfo-
 nat, Toluolsulfonat oder Perchlorat oder
 5 R² Sulfat oder Carbonat und R³ H₂O oder
 R² und R³ zusammen das Dianion von Oxal-, Malon-,
 Hydroxymalon-, Bernstein-, Malein, Aconit-, 3,6,9-
 Trioxaundecandi-, 1,1- oder 1,2-Cyclobutandicarbon-,
 3- oder 4-Carboxyphthal- oder 3,4-Dicarboxyphthal-
 10 säure oder
 R² und R³ zusammen eine wiederkehrende anionische
 Einheit einer polymeren Verbindung, besonders Dextran-
 sulfat, Chondroitinsulfat, Galactansulfat, Polygluta-
 minsäure oder Polyitaconsäure darstellen.

15 3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach An-
 spruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II

20



25

in der R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe
 mit 1 bis 16 Kohlenstoffatomen oder eine in der
 Kohlenhydratchemie übliche Schutzgruppe, besonders
 30 eine Benzyl-, Tetrahydropyranyl-, Acetyl-, Halogen-
 acetyl-, Benzoyl-, Methansulfonyl- oder para-Toluol-
 sulfonyl-Gruppe ist, mit K₂PtX₄, worin X ein Chlorid-
 oder Jodid-Ion darstellt, in Gegenwart eines Lösungs-
 mittels wie Wasser, DMF oder DMSO oder deren Mischun-
 gen mit THF, Dioxan, Methanol oder Ethylenglycoldi-
 35 methylether bei einer Temperatur von 0°C bis 80°C,

0167071

- 25 -

HOE 84/B 013

bevorzugt 10°C bis 40°C, in an sich bekannter Weise
zu einem Reaktionsprodukt der allgemeinen Formel I
umsetzt, in der R¹ die oben angegebene Bedeutung be-
sitzt und R² und R³ Chlorid oder Jodid bedeuten, und
5 diese Verbindung gegebenenfalls in eine weitere Ver-
bindung nach Anspruch 1 umsetzt.

4. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 in einem
Arzneimittel.

10